

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT VÉTÉRINAIRE

(DIPLOME D'ÉTAT)

Soutenue devant la Faculté de Médecine de Paris en 1934

PAR

AUDRAS Jean-Philippe-Gabriel

Né le 15 Juillet 1910, à Orléans (Loiret)

De la

Pseudotuberculose du Lièvre

Essai d'Immunisation

JURY { *Président*: M. Léon BERNARD, Professeur à la Faculté de Médecine.
 { *Assesseurs* { M. PANISSET } Professeurs à l'École Nationale
 { M. LESBOUYRIÈS } Vétérinaire d'Alfort.

LIBRAIRIE L. RODSTEIN

17, RUE CUJAS

PARIS (5°)

1934

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT VÉTÉRINAIRE

(DIPLOME D'ÉTAT)

Soutenue devant la Faculté de Médecine de Paris en 1934

PAR

AUDRAS Jean-Philippe-Gabriel

Né le 15 Juillet 1910, à Orléans (Loiret)

De la

Pseudotuberculose du Lièvre

Essai d'Immunisation

JURY { *Président*: M. Léon BERNARD, Professeur à la Faculté de Médecine.
 { *Assesseurs* { M. PANISSET { Professeurs à l'École Nationale
 { M. LESBOUYRIÈS { Vétérinaire d'Alfort.

LIBRAIRIE L. RODSTEIN

17, RUE CUJAS

PARIS (5°)

1934

Personnel Enseignant de l'École Vétérinaire d'Alfort

Directeurs honoraires : MM. P.-J. CADIOT et H. VALLÉE.

Directeur : C. BRESSOU.

Professeurs honoraires : MM. G. BARRIER, Inspecteur général honoraire des Ecoles Vétérinaires, P.-J. CADIOT, H. VALLÉE.

PROFESSEURS ET CHARGÉS DE COURS

	MM.
Anatomie descriptive des animaux domestiques.....	BRESSOU.
Physiologie, thérapeutique générale.....	MAIGNON.
Physique et Chimie médicales, toxicologie, pharmacie.....	NICOLAS.
Parasitologie et maladies parasitaires, clinique; Zoologie.....	HENRY.
Pathologie médicale des équidés et des carnassiers, clinique; sémiologie et propédeutique, jurisprudence.....	ROBIN.
Pathologie chirurgicale des équidés et des carnassiers, clinique; anatomie chirurgicale, médecine opératoire et ferrure.....	COQUOT.
Pathologie bovine, ovine, caprine, porcine et aviaire, clinique; médecine opératoire, obstétrique.....	LESLANGRIER.
Pathologie générale et microbiologie, maladies microbiennes et police sanitaire, clinique.....	PANISSET.
Histologie et embryologie, anatomie pathologique; autopsies...	PETIT.
Zootéchnie et économie rurale.....	LETARD.
Agronomie, botanique et hygiène; matière médicale.....	SIMONNET.
Industrie et contrôle des produits d'origine animale.....	VERGE.

CHEFS DE TRAVAUX

MM. MONVOISIN.
MOUSSU (R.).
VALADE.



MM. BRION.
GORET.
BERTHELON.
CARPENTIER.

La Faculté de Médecine et l'École Vétérinaire déclarent que les opinions émises dans les dissertations qui leur sont présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elles n'entendent leur donner ni approbation, ni improbation.

A MA MERE

*Témoignage d'affection et de
grande reconnaissance.*

A MA FEMME

*En témoignage de ma profonde
tendresse.*

A MA FAMILLE

A MES AMIS

A Monsieur le Professeur Léon BERNARD

DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

*Qui nous a fait le très grand
honneur de présider le Jury
de notre thèse.*

A Monsieur le Professeur LESBOUYRIES

*Hommage de notre respectueux
attachement et de notre vive
gratitude.*

A Monsieur le Professeur PANISSET

Respectueux hommage.

A tous nos Maîtres de l'Ecole d'Alfort

INTRODUCTION

Jusqu'à ces tout derniers temps, le vétérinaire semblait voué à ne dispenser ses soins qu'aux animaux domestiques, c'est-à-dire aux compagnons habituels de l'homme dans son travail ou ses plaisirs, ceux qu'il a toujours près de lui et sur qui s'exerce directement sa domination. Dans ces circonstances exceptionnelles le praticien pouvait être appelé à traiter des animaux sauvages, mais il les trouvait en captivité. Aussi l'étude des maladies des animaux non domestiques était elle réservée à la curiosité des savants dans leurs laboratoires.

Il existe cependant une catégorie d'animaux sauvages qui intéresse particulièrement l'homme ; nous voulons parler du gibier. Naguère encore, on se souciait peu des malheureuses bêtes qui, après avoir échappé aux dangers de la chasse succombaient du fait des parasites ou des microbes ; mais avec le progrès, on tire parti de toutes les ressources d'un pays, et il n'est pas rare, maintenant, de voir des propriétaires de chasses élever du gibier pour le mettre ensuite en liberté dans un domaine, s'intéresser à sa

croissance, à son sort, à sa reproduction pour tirer un plus grand bénéfice de véritables battues organisées qui permettent des expéditions rémunératrices de gibier sur les marchés. La chasse est ainsi devenue, non seulement une distraction, mais encore une source de profits. Aussi, le vétérinaire a-t-il le devoir de se tourner vers cette nouvelle orientation.

C'est ce qu'a compris M. le Professeur Lesbouyries qui dirige à Alfort la Station d'Études sur la Pathologie des animaux de basse-cour et auquel nous devons l'inspiration de cette thèse.

La pseudo-tuberculose affecte un grand nombre d'espèces, aussi bien domestiques que sauvages, et, d'après les statistiques de M. Lesbouyries, elle semble sévir avec intensité, dans certaines régions du moins, sur les lièvres.

Durant les trois dernières années, la pseudo-tuberculose du lièvre fut constatée en Côte-d'Or, puis dans l'Oise et dans l'Aisne, et il est probable que bien des épidémies passent inaperçues dans le reste de la France. Sur 464 examens de lièvre en 1932 à la Station précitée, 272 cas furent attribués à la pseudo-tuberculose. Il semble que cette proportion justifie l'intérêt que nous avons porté à la question et nous essaierons, dans ce modeste travail, après avoir rappelé la bactériologie du microbe en cause, de décrire la pathologie de l'affection et d'exposer les modes de traitement que nous avons expérimentés.

HISTORIQUE

On donne en général le nom de pseudo-tuberculose à des maladies infectieuses ou parasitaires dont la lésion principale est un tubercule voisin de celui que produit le bacille de Koch. Mais on doit, aujourd'hui, réserver cette appellation à la maladie que provoque le bacille de Vignal et Malassez, découvert par ces auteurs en 1883, dans ce qu'ils appelaient la tuberculose zoogléique du cobaye, déterminée chez ces animaux par l'inoculation de la substance caséuse d'un tubercule sous-cutané provenant d'un enfant.

Cette affection a été observée chez l'homme et dans un grand nombre d'espèces animales.

En 1885, Nocard la mettait en évidence chez la poule sous la forme de petites tumeurs disséminées dans le poumon, et Eberth la rencontrait pour la première fois sur le lapin.

En 1888, Dor la trouvait chez le lapin et le cobaye.

En 1889, Pfeiffer fit l'étude approfondie du bacille aux points de vue morphologique et biologique en le cultivant sur des cobayes.

Plus tard, Lesbouyries, après Dolfen et Salvazes, diagnostiquait la maladie sur des pigeons ; Truche et Bauche rencontrèrent la pseudo-tuberculose chez le dindon, le canard et le canari. En 1916, Paolo Totire-Hippolito la retrouvait chez la poule.

L'arche, après avoir pensé comme Beck et Huck que la maladie chez les oiseaux était due à un microbe voisin des pasteurellas, a récemment réformé son jugement et montré qu'il s'agissait d'une variété de *Bacillus pseudo-tuberculosis rodentium*.

La pseudo-tuberculose semble fréquente en Allemagne, où Krage et Weisgerber la signalaient en Prusse occidentale, Erlich en Hanovre et en 1926, Stephan en Silésie. Ce qui pourrait donner des indications sur la surveillance des importations de gibier vivant originaire de l'Europe Centrale.

Chez les rongeurs, après Eberth et plus tard Dor, la pseudo-tuberculose fut signalée successivement par Zagari (1889), Parietti (1890), Dalbanco (1896), Bonome (1897), Lucet (1868), Cipollina (1900), De Blasi (1908), Ramon (1914), Hempel (1919), et Nicolle et Sparrow (1928).

C'est en 1897 que Megnin et Mosny parlèrent pour la première fois de la pseudo-tuberculose du lièvre. Depuis, Lignières, Opperman et Basset ont retrouvé l'affection sur cet animal et enrichi la littérature scientifique de leurs observations à ce propos.

Ravaglia, à l'Institut Zooprophyllactique expérimental de Padoue eut l'occasion de poursuivre des re-

cherches très complètes sur une enzootie de pseudo-tuberculose du lièvre survenue en Italie en 1932.

A la même époque, M. le Professeur Lesbouyries observait cette maladie sur des cadavres de lièvres envoyés à sa Station d'Études sur la Pathologie des animaux de basse-cour et du gibier, et nous conseillait d'en faire le sujet de notre thèse.

RAPPEL BACTÉRIOLOGIQUE

CARACTÈRES MORPHOLOGIQUES.

Bacillus pseudo-tuberculose rodentium est un bacille court, de forme parfois conique, à extrémités rondes, dont les dimensions sont voisines de 1 m. sur 0,05 m. Il peut se présenter en diplocoque ou former des chaînettes. Certains auteurs l'avaient pris pour un streptobacille. Dans les cultures, on a mis en évidence des formes bipolaires.

Il n'a pas de capsule et est asporulé. D'une façon générale, on le considère comme immobile ; mais certains observateurs lui ont trouvé des flagelles et il doit exister des souches mobiles, peut-être dans certaines phases saprophytiques.

Ravaglia a observé que ses souches, issues de lièvre, étaient immobiles.

C'est un microbe gram-négatif.

CARACTÈRES CULTURAUX.

Le bacille de Vignal et Malassez pousse bien dans les milieux ordinaires. Il trouble temporairement le

bouillon et forme ensuite un léger dépôt. Parfois, il subsiste des filaments au sein du liquide demeuré clair, et qui tombent au fond du tube au bout de quelques jours.

Sur sérum solidifié, il se présente en colonies isolées, sans liquéfier le milieu.

Il ne pousse pas sur la pomme de terre acide. Cultivé sur gélose, *bacillus pseudotuberculosis rodentium* donne des colonies jaunâtres en petits points arrondis, à bords découpés. En vieillissant, les colonies se foncent. Le terrain de Sabouraud lui est favorable. Sur celui de Petrognani, il donne une coloration verte qui peut s'étendre à tout le milieu.

La levure de bière ou le bouillon Besredka ne sont pas de bons milieux pour le bacille de Vignal et Malassez.

La gélose glycinée et tournesolée est virée progressivement en trois jours en moyenne.

Depuis longtemps, les Anglais avaient signalé un fait particulier : au milieu des colonies décrites ci-dessus, on en rencontre parfois de plus grosses qu'on pourrait prendre pour des impuretés. Ce sont les types smooth et rough. On n'a réussi jusqu'à maintenant à les mettre en évidence que dans les cultures provenant du dindon, du canard et du lièvre. Ces appellations dérivent de l'aspect macroscopique du contour des colonies : régulier dans le type smooth, rugueux et frangé dans le type rough. Pour notre part, nous n'avons jamais rencontré de type rough dans les cultures à partir du lièvre que nous avons pu observer.

CARACTÈRES BIOCHIMIQUES.

Zlagotoroff et Moghilewskaja, de Kharkow, ont étudié les propriétés biochimiques différentes des deux types dont nous venons de parler. Ils augmenteraient différemment l'alcalinité du milieu, en présence de 0,05 % de glucose. C'est le type rough qui donnerait l'alcalinité la plus forte.

Selon Otten, le type Smooth tue plus rapidement le cobaye.

Le bacille de Vignal et Malassez ne coagule pas le lait. Il ne liquéfie pas la gélatine, ce qui le rapproche de *bacillus pestis*. Le type smooth dissocié est très proche de *bacillus pestis* par ses réactions biochimiques, comme l'ont montré Zlagotoroff et Moghilewskaja. La parenté est telle que M. Conkey aurait réussi à immuniser contre *B. pestis* à l'aide du bacille de Vignal et Malassez.

Bacillus pseudotuberculosis rodentium se différencie de *bacillus pestis* en ce qu'il n'a aucune action sur la lactose et l'arabinose. Le saccharose n'est pas attaqué et permet le diagnostic différentiel d'avec les pasteurellas.

Les nitrites et les nitrates ne sont pas réduits. Il n'hémolyse pas les globules rouges et ne forme pas d'indol dans l'eau peptonée.

La fermentation de la Salicine par le bacille de Vignal et Malassez permet de distinguer de *Bacillus gallinarum*.

PROPRIÉTÉS SÉROLOGIQUES.

Toutes les souches observées par Ravaglia sont agglutinées en présence de 10 % de sérum anti. Cet auteur a observé des particularités qu'il se réserve de publier après une étude plus approfondie.

EFFETS DES AGENTS CHIMIQUES OU PHYSIQUES.

La température optima est de 37°.

La chaleur humide tue le microbe en 30 ou 40 secondes. Il faut dix minutes à 65 pour faire disparaître sa vitalité.

Le formol à 4 p. 1000 tue *Bacillus pseudo-tuberculosis rodentium* en une heure.

L'acide phénique à 5 %, en 5 à 10 minutes.

Le sublimé au 100^e en 20 secondes environ.

Le sulfate de cuivre ou de fer sont capables de le tuer en une heure à faible concentration.

POUVOIR PATHOGÈNE.

Les cultures de 24 heures en bouillon sont très virulents. Ravaglia donne les chiffres suivants, nécessaires pour tuer le cobaye ou le lapin dans un maximum de 7 jours :

0 cc. 5 par la voie endopéritonéale.

1 cc. par la voie sous-cutanée.

Pour le lapin :

0 cc. 3 par la voie péritonéale.

0 cc. 5 par la voie sous-cutanée.

Pour le cobaye :

Par la voie péritonéale, il suffit d'une dose environ de moitié moins grande et la mort survient plus rapidement.

Ravaglia a pu inoculer un lièvre provenant d'une chasse éloignée de la zone infectée et indemne. 0 cc. 3 de culture en bouillon introduits sous la peau tuèrent cet animal en 10 jours en reproduisant les lésions caractéristiques du foie et de la rate. Les nodules étaient beaucoup plus volumineux sur cette dernière que sur le foie.

SYMPTOMES

Il n'est évidemment pas possible d'étudier l'évolution de la maladie apparue spontanément sur un lièvre en liberté. On ne peut donc en reconstituer les symptômes que par analogie avec les faits observés sur des sujets infectés expérimentalement, sur d'autres espèces animales, ou tirer des déductions des lésions anatomo-pathologiques.

M. le Professeur Lesbouyries, dans son cours 1931-1932, à Alfort, décrit les symptômes suivants pour les rongeurs :

Une forme septicémique ou aiguë avec hyperthermie et évolution rapide vers une issue fatale. Cette forme se rencontre surtout sur le cobaye.

Une forme chronique, avec comme signe principal, l'amaigrissement, comme dans toutes les maladies infectieuses. A la palpation de l'abdomen, on peut déceler des tuméfactions fixes ou mobiles. Les lapins ont en général une maladie à évolution plus lente, qui permet l'installation de lésions abdominales décelables à l'examen clinique.

Sur le mouton, Murray-Pullar a observé de la fièvre, de la diarrhée et, par conséquent, une soif très vive.

En présence de lésions hépathiques marquées, on peut penser que, pendant la maladie, il y a eu des troubles digestifs, avec le cortège de symptômes, de l'hépatite.

Le Dr D.... de Dijon avait observé il y a de nombreuses années, que les lièvres chassés à courre dans cette région se fatiguaient plus vite que durant les autres saisons de chasse et étaient atteints de cachexie, lors d'une épidémie mystérieuse qu'on peut aujourd'hui attribuer presque certainement au bacille de Vignal et Malassez.

Tout récemment, Adam put observer une épizotie de pseudo-tuberculose sur un élevage de lapins angora dans la Creuse, à Boussac ; il constata un amaigrissement considérable, de l'hypothermie (37°), de l'anorexie et de la somnolence.

Les lapins, infectés expérimentalement au Laboratoire de M. le Professeur Lesbouyries, ont présenté aussi un amaigrissement progressif, avec anorexie pendant les jours qui précédaient immédiatement la mort.

LÉSIONS

Nous sommes beaucoup moins embarrassés pour décrire les lésions de la pseudo-tuberculose du lièvre. M. le Professeur Lesbouyries en fait le tableau général suivant :

Sur l'intestin, on rencontre des pseudo-tubercules facilement décelés en examinant la paroi par transparence. Les ganglions mésentériques sont généralement hypertrophiés.

Sur le foie et la rate, se rencontrent des étoiles blanchâtres, à allure sarcomateuse. Les deux organes sont hypertrophiés. Les lésions sont des pseudo-tubercules de teinte gris clair, avec une zone transparente périphérique. Parfois on découvre du pus crémeux, avec nécrose des tissus voisins.

Basset a observé sur les reins et les poumons des nodules isolés ou confluent, caséeux, gros comme des noisettes, sur le foie, des nodules miliaires blanchâtres. Olt avait observé sur des lapins ou des lièvres des lésions coecales qui transformaient l'organe en un tube dur gros comme le pouce, alors que le côlon était absolument normal.

De Santu Riestra, lors d'une épidémie sur les cobayes n'avait pas rencontré beaucoup de localisations intestinales. Les ganglions mésentériques plus fréquemment atteints, étaient remplis de pus fluide et verdâtre. Cet auteur a trouvé parfois un exsudat péritonéal et des adhérences dans l'hypocondre gauche.

Pendant l'année 1932, on a fait à Alfort de nombreuses autopsies de lièvres morts de pseudo-tuberculose. Voici quelques résultats :

Sur un lièvre, le poumon était parsemé de petits nodules purulents. Le foie et la rate étaient par contre normaux. L'intestin examiné par transparence présentait des plaques formées de petits abcès nécrosants intéressant la muqueuse.

Sur trois lièvres, venant de la région de Creil, et soumis à la fois à l'examen de la Station d'Etudes, la lésion principale était une entérite hémorragique très marquée. Un sujet présentait des lésions stomacales. Un autre avait le foie et la rate hypertrophiés et parsemés de foyers miliaires caséeux.

Une rate hypertrophiée et grosse comme la main fut envoyée au laboratoire précité. C'était la seule lésion que l'expéditeur eut rencontrée à l'ouverture de la cavité abdominale d'un lièvre tué à la chasse. L'organe, coupé en deux, montra sur la surface de section de très nombreux foyers de nécrose.

Ravaglia, relatant ses observations et recherches sur une enzootie de pseudo-tuberculose du lièvre en Italie, nous décrit les lésions expérimentales qu'il a fait apparaître sur des lapins et des cobayes.

L'infection par voie endopéritonéale déclenche une maladie à évolution subaigüe, sans lésions caractéristiques ; la séreuse et les ganglions lymphatiques sont altérés, l'épiploon rétracté, la rate et le foie hypertrophiés, ce dernier étant recouvert d'un exsudat fibrineux adhérent à la capsule de Glisson et contenant de nombreuses formes bipolaires du bacille de Vignal et Malassez.

L'inoculation sous-cutanée ne fait apparaître aucune lésion nodulaire macroscopique de l'intestin et de ses ganglions.

Il y a seulement un abcès au point d'inoculation et quelques atteintes au niveau du foie et de la rate.

Introduit par voie buccale, le bacille de la pseudo-tuberculose détermine l'apparition de nombreux nodules le long de l'intestin, surtout à la partie terminale de l'ilium et dans les premières portions du cœcum ; nodules translucides, blanchâtres, caséifiés au centre. Les ganglions mésentériques, hypertrophiés, ont une section caséuse.

Adam, dans l'épidémie qu'il observa dans la Creuse, trouva de nombreux tubercules dans la rate, et des hémorragies punctiformes au niveau de la muqueuse gastrique.

Des lésions semblables sont apparues sur les sujets qui ont servi à nos essais de vaccination. Elles seront décrites dans un chapitre ultérieur.

Donc les principales lésions rencontrées à l'autopsie seront :

1° Quelquefois des localisations pulmonaires formées de petits nodules miliars. Cette lésion est rare.

2° Dans la cavité abdominale, l'estomac peut se trouver lésé, nous n'avons qu'une observation de ce cas.

3° Les ganglions mésentériques sont hypertrophiés et peuvent se caséifier dans les cas chroniques.

4° Le foie et la rate, surtout cette dernière, sont semés de foyers narcotiques et caséifiés ; leur volume est augmenté.

5° L'intestin est semé de nodules, surtout dans la région iléo-coecale.

6° Les reins semblent ne jamais être lésés chez les rongeurs, alors que chez les oiseaux on a signalé la présence de foyers miliars.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Au point de vue macroscopique, les tubercules se présentent sous des grosseurs variables, allant de la tête d'épingles au pois. Ils sont faiblement colorés, d'un aspect gris ou jaunâtre, terne.

Plusieurs tubercules peuvent confluer et constituer des amas. Sur la périphérie, une capsule pâteuse formée de pus et de tissus nécrosés se différencie bien de la capsule fibreuse des tubercules parasitaires.

A l'examen microscopique, les nodules sont formés d'une grande quantité de lymphoïdes, entourés de filaments conjonctifs semés de cellules à contours circulaires. On ne rencontre d'éléments figurés qu'en s'éloignant du centre.

La partie centrale devient très vite caséuse, mais elle n'atteint pas le stade crétifié.

On a parlé de la présence de cellules géantes dans ces pseudo-tubercules, mais le fait n'est pas établi définitivement.

Le nodule, en se développant, comprime le parenchyme voisin et y crée une zone d'atrophie et de dégénérescence.

Cette description nous montre que les lésions ne sont pas caractéristiques de la pseudo-tuberculose et ne peuvent à elles seules servir à poser le diagnostic.

Essayons maintenant de décrire comment le microbe pénètre dans un organisme et par quel processus il provoque toutes ces lésions.

ETIOLOGIE ET PATHOGENIE

Dans les cas d'infection spontanée, il semble que le microbe s'introduise par la voie digestive. Il est en effet reconnu que le Bacille de Vignal et Malassez est capable de vivre en saprophyte dans le milieu extérieur. L'humidité lui est favorable, comme à la plupart des micro-organismes, et accroît sa virulence. Les germes reposant sur les aliments, les fourrages, que broutent les lièvres, s'introduisent jusqu'à l'intestin. De là, à travers la muqueuse, le bacille envahit les vaisseaux lymphatiques. Il semble que chez les rongeurs, les ganglions lymphatiques laissent plus facilement passer les jeunes que chez les oiseaux, étant donné la rareté des adénites et leur faible importance lorsqu'elles existent. Les bacilles se répandent dans le sang et, s'il y a infection massive, la mort survient par septicémie. Sinon, les germes s'installent dans les différents organes, principalement la rate et le foie, et y créent les lésions que nous avons décrites dans le précédent chapitre. La cachexie apparaît progressivement et se termine par la mort.

Ch. Van Goidsenhoven et G. Bertrand ont observé que l'infection expérimentale par la voie bucale pou-

vait ne produire qu'une élévation de température passagère. Ceci n'infirme pas la théorie qui considère l'appareil digestif comme voie d'introduction naturelle de la pseudo-tuberculose. Ceci peut être lié à l'importance quantitative de l'infection et, d'ailleurs, ne voit-on pas le bacille d'Eberth et le vibron cholérique se comporter parfois de la même façon.

Sanarelli a émis la théorie de l'entérotropisme ; le germe arrivé dans l'organisme par la voie digestive, passerait aussitôt dans le sang pour attaquer l'intestin à revers.

La propagation de la maladie se fait par les excréments qui contiennent de grandes quantités de germes et qui souillent à nouveau les fourrages. Les cadavres en décomposition libèrent aussi des germes en abondance dans le milieu extérieur.

On sait que *Bacillus pseudotuberculosis rodentium* acquiert sur une espèce donnée un pouvoir pathogène particulier qui le fait paraître spécifique.

Gate, en 1927, observa que des lapins vivant au milieu de cobayes malades, restaient indemnes.

De Santu Ricotra, en 1928, lors d'une épidémie sur les cobayes de la Faculté Vétérinaire de la Plata, constata que les poules étaient réfractaires aux inoculations du virus recueilli sur des cobayes morts.

Cocu, Truche et Bauche ont signalé, en 1931, un cas de pseudo-tuberculose spontanée chez le chat. Un essai d'infection du chat par la voie eudopéritonéale fut tenté en 1932 au Laboratoire de M. Lesbouyries. 5 cc. d'une culture provenant du lièvre furent injec-

tés. Le chat présenta un malaise passager qui dura plusieurs jours et, depuis, s'est montré en excellente santé et vit encore actuellement.

Il semble donc que le bacille de Vignal et Malassez puisse acquérir une certaine spécificité. Pourtant nous signalerons qu'on a constaté la disparition presque complète des blaireaux dans la Côte d'Or, au moment où les lièvres mouraient de pseudo-tuberculose. Il ne semble pas s'agir là d'une simple coïncidence.

L'idée d'une spécificité relative admise, il se peut que la maladie soit répandue aussi par des animaux qui hébergent provisoirement les germes dans leur tractus intestinal, sans en être incommodés, en particulier des oiseaux, qui pourraient ainsi transporter la pseudo-tuberculose à des distances plus ou moins considérables. Cela expliquerait l'apparition de l'infection chez des lièvres enfermés dans un parc clos où l'on n'avait pas introduit de gibier depuis assez longtemps. Les rats qui sont réfractaires soit par ingestion, soit par inoculation, peuvent aussi être des agents de propagation.

Quelques auteurs avaient pensé que la pseudo-tuberculose pouvait se transmettre par l'accouplement. Ravaglia n'a pas pu le démontrer dans ses expériences où il fit couvrir deux lapines par des mâles infectés expérimentalement.

Au laboratoire, l'inoculation par voie sous-cutanée ou intrapéritonéale est possible ; par contre la conjonctive ou la peau épilée ne livrent pas passage à l'infection.

DIAGNOSTIC

Le diagnostic de la pseudo-tuberculose du lièvre est généralement porté sur les cadavres.

La maladie sera distinguée par l'examen des lésions et les caractères bactériologiques. La pseudo-tuberculose se différencie de la tuberculose vraie par l'absence de cellules géantes et la non calcification du noyau. Ceci semble dû à la rapidité d'évolution de l'affection. De plus, les bacilles de Koch et de Vignal et Malassez ne se colorent pas de la même façon. Le ziehl colore seulement le bacille de Koch.

Le bacille de la tularémie que l'on pourrait confondre morphologiquement avec le bacille de Vignal et Malassez, ne pousse pas si bien sur les milieux ordinaires et réclame un milieu au sang.

Bacillus pestis et *Bacillus tuberculosis rodentium* sont deux germes tellement voisins qu'on a souvent de la difficulté à les distinguer : il semble qu'à l'heure actuelle, l'inoculation au rat, réceptif à la peste et réfractaire à la pseudo-tuberculose, soit une méthode de différenciation assez sûre.

Les nodules parasitaires sont différenciés des pseudo-tubercules vrais par la présence d'une zone de réaction fibreuse et la calcification, au moins quand le nodule est ancien.

Pour obtenir un bon matériel d'ensemencement, il faut de préférence s'adresser aux nodules caséeux, en les écrasant sur une lame pour les examens microscopiques ou en introduisant une pipette jusqu'au centre pour les cultures.

TRAITEMENT

Il n'existe pas actuellement de traitement spécifique de la pseudo-tuberculose. Les recherches ne se sont point dirigées du côté de la chimiothérapie et les quelques essais qui ont pu être faits, n'ont pas, à notre connaissance, été publiés. Pourtant, les antiseptiques généraux ont dû être employés par les praticiens.

Adam, lors de l'épidémie de pseudo-tuberculose sur un élevage de lapins à fourrure, qu'il nous signalait récemment en Creuse, institua des injections intramusculaires d'électrargol à raison de $\frac{3}{4}$ de cc. par jour pour les malades et tous les deux jours pour les animaux sains. Ce traitement semble avoir prolongé la résistance de trois sujets très atteints qui succombèrent par la suite et préservé ou guéri le reste de l'élevage puisque l'épizootie semble s'arrêter.

On ne peut donc pas dire que nous soyons pourvus d'un traitement médical rationnel et éprouvé. D'ailleurs, dans le cas de la pseudo-tuberculose du lièvre qui nous occupe plus spécialement, un traitement de ce genre serait inapplicable. Nous devons donc nous tourner vers la prophylaxie sous deux formes :

L'hygiène et la vaccination.

Les cadavres de lièvres trouvés morts sur les territoires de chasse devront être détruits. Les lièvres de repeuplement seront importés de contrées reconnues indemnes et au besoin mis en quarantaine et immunisés lorsque nous posséderons un procédé de vaccination parfaitement au point. Nous ferons remarquer que l'épidémie de pseudo-tuberculose du lièvre observée par Ravaglia a suivi une importation de lièvres.

La lutte, plus facile, contre la pseudo-tuberculose des animaux domestiques, permettra peut-être d'éliminer peu à peu ce germe qui atteint un si grand nombre d'espèces.

VACCINATION

C'est Truche qui, le premier, obtint quelques résultats avec ses vaccins chauffés. Nicolle, en 1927, à Tunis, a immunisé des cobayes de son laboratoire en utilisant des cultures mortes. Il réussit à arrêter une épizootie.

Sabin, en février 1931, prépara à Alfort un vaccin atténué par chauffage à 58 degrés pendant trois quarts d'heure. Le bacille provenait d'un élevage de serins. Les injections sous-cutanées de 1 cc. pratiquées sur des survivants qui étaient probablement déjà injectés ne firent que hâter la mort par suite du choc produit.

Sabin essaya, par la suite, diverses méthodes d'immunisation dont nous donnons, résumées d'après sa thèse, les techniques et résultats :

Il a employé des vaccins formulés à 2 % ° ou 3,5 % ° suivant la souche (serin ou lapin) et des vaccins chauffés de 45 à 50 minutes soit à 56°, soit à 58 et même à 60°.

Dans ses essais d'immunisation croisée, des cobayes vaccinés par une injection sous-cutanée de 1/2 cc. et infectés par os (2 à 3 cc. de culture), semblèrent résister à l'infection buccale, ainsi que les témoins, d'ail-

leurs. Un seul vacciné mourut. Les autres furent sacrifiés deux mois après l'infection expérimentale et présentèrent de légères lésions nodulaires.

Les serins qui subirent la même expérience, avec seulement 1/1P de centimètre cube de vaccin et 1 cc. de culture ingurgitée de force, périrent de gangrène pulmonaire (fausses déglutitions).

Sabin fit une deuxième série d'expériences en vaccinant quatre fois ses cobayes en 15 jours. Un mois après, il les infecta par inoculation sous-cutanée de 1/2 cc. de souches serin et lapin mélangées.

Sur quatre vaccinés et deux témoins, deux vaccinés seulement résistèrent, les autres mourant dans les 15 jours qui suivirent l'infection.

Les serins vaccinés et infectés dans les mêmes conditions, moururent deux à trois semaines après l'infection, mais se montrèrent plus résistants que lors de l'infection par la voie buccale.

Enfin, dans une troisième expérience, Sabin vaccina cinq cobayes avec une souche de lapin chauffée 45° à 56°. Il pratiqua quatre injections sous-cutanées de ce vaccin en 8 jours. Ces sujets, ainsi que deux témoins, furent infectés par la voie sous-cutanée.

Les deux témoins moururent en huit jours, avec des lésions généralisées. Un vacciné mourut quatre jours après le deuxième témoin. Les autres furent sacrifiés quinze jours après l'infection expérimentale et présentèrent des lésions si légères qu'on peut attribuer une certaine valeur immunisante à la méthode utilisée.

ESSAIS DE VACCINATION PAR UNE SOUCHE CULTIVÉE EN BOUILLON BILIÉ

En 1931, *Bacillus pseudo-tuberculosis rodentium* fut isolé d'un lièvre envoyé aux fins d'autopsie à l'Ecole d'Alfort. Cette souche, conservée, fut mise à cultivée au début de 1932 en bouillon bilié à 4 % et repiquée régulièrement tous les deux mois, dans le but de servir à la vaccination (Lesbouyries).

Les expériences réalisées avec ce vaccin bilié le furent sur des lapins domestiques, plus faciles à obtenir que des lièvres.

Le 4 mars 1933, trois lapines de trois mois environ reçurent en injection sous-cutanée 1 cc. de cette culture en bouillon bilié. Il se forma au point d'inoculation des abcès de la grosseur d'une noisette qui évoluèrent en une huitaine de jours et disparurent.

Le 11 avril 1933, l'avoine distribuée à ces trois lapins fut arrosée avec une culture en bouillon ordinaire de même origine que celle qui servit à préparer le vaccin, mais toujours conservée sur gélose et dont la virulence était intacte puisqu'elle tuait alors le cobaye en dix jours à la dose d'un dixième de centimètre cube

en sous-cutanée. L'avoine fut arrosée trois jours de suite avec la culture virulente.

Deux lapins non vaccinés avaient été placés dans la même cage que les trois autres, et absorbèrent la même nourriture.

Le 6 mai 1933, donc après une incubation d'environ trois semaines, un lapin témoin (N° 43-84) mourut. On trouva à l'autopsie des lésions de pseudo-tuberculose généralisée. Les cultures à partir des divers organes et de la moelle osseuse donnèrent des cultures de *Bacillus pseudo-tuberculosis rodentium*.

Le 14 mai, l'autre témoin (N° 43-83) fut trouvé mort. L'autopsie révéla les mêmes lésions que sur le précédent, mais le foie et la rate étaient beaucoup plus atteints. La rate se montrait hypertrophiée, parsemée de nodules blanchâtres, gros comme une lentille, non caséux, et se détachant en relief sur l'organe. Le foie était rempli de nodules miliaires. Lesensemencements de tous les organes furent positifs.

Le 16 mai, un lapin vacciné (N° 43-71) mourut, avec les signes d'une cachexie accentuée. D'ailleurs, les témoins morts antérieurement étaient aussi amaigris, car tout le lot avait presque perdu l'appétit. Le foie, un peu congestionné ne présentait pas de lésions, la rate paraissait indemne, par contre des lésions nodulaires furent rencontrées sur la muqueuse intestinale, principalement au niveau du coecum où elles formaient de petites plaques régulièrement rondes, grosses comme une tête d'épingle et visbles par transparence.

Le bacille de Vignal et Malassez fut retrouvé dans lesensemencements à partir du foie, de la rate et de la moelle osseuse.

Le 26 mai, le N° 43-72, qui ne mangeait plus depuis deux jours, fut trouvé mort à son tour.

Les nodules signalés chez le sujet précédent se retrouvèrent dans le gros intestin, avec une telle abondance qu'ils formaient de véritables plaques de nécrose.

Le troisième vacciné vivait encore le 10 juin et se trouvait en bon état général.

Les poids des sujets, contrôlés de temps en temps, ont toujours baissé dans les jours qui suivaient soit la vaccination, soit l'infection, comme le montre le tableau ci-dessous :

	SUJETS VACCINÉS			SUJETS TÉMOINS	
	43-70	43-71	43-72	43-83	43-84
4 Mars ..	1.290 gr.	1.545 gr.	1.907 gr.		
17 Mars ..	1.162 —	1.346 —	1.830 —		
11 Avril ..	1.150 —	1.402 —	1.867 —	1.802 gr.	1.654 gr.
25 Avril ..	1.186 —	1.405 —	1.920 —	1.755 —	1.610 —
6 Mai...					1.440 —
14 Mai...	1.243 —	1.308 —	1.845 —	1.530 —	
26 Mai...	1.296 —		1.560 —		
10 Juin...	1.345 —				

Dans une deuxième série d'expériences, nous avons cherché à éviter l'abcès au point d'inoculation du vaccin. Nous y avons réussi de la façon suivante : deux gouttes de culture en bouillon bilié furent diluées dans 10 cc. de sérum physiologique stérile.

Le 20 avril 1933, trois lapins (N° 43-85, 43-86 et 43-87) reçurent en injection sous-cutanée 1 centimètre cube de la dilution. Le 6 mai, l'injection de vaccin fut pratiquée sans réaction locale.

Le 15 mai, ces trois sujets et deux témoins reçurent 1 centimètre cube de culture en bouillon, d'une souche non atténuée provenant d'un lièvre, par la voie sous-cutanée.

Le 23 mai, le N° 43-89, animal témoin, mourut. De nombreux nodules furent retrouvés sur le foie, la rate le péritoine et l'intestin, avec des lésions d'entérite violente. Les cultures permirent de retrouver le bacille inoculé.

Le 25 mai, le deuxième témoin (N° 43-88) mourut et présenta des lésions identiques. Les cultures furent également positives.

Le 26 mai, le lapin vacciné N° 43-85 succombe à son tour. Le foie et la rate ne présentaient qu'une légère congestion. L'intestin était parsemé de nodules, principalement dans la portion coecale. Lesensemencements fournirent des cultures de *Bacillus pseudotuberculosis rodentium*.

Le N° 43-87 mourut à son tour le 5 juin. L'autopsie révéla des lésions intestinales, caractéristiques, toujours au niveau des dernières portions du tube digestif. Le foie ne parut pas lésé, la rate présentait un seul nodule, gros comme une lentille, sur un de ses bords. Les cultures furent positives.

Le sujet N° 43-86 fut sacrifié le 7 juin. Aucune lésion bien nette ne fut rencontrée. Lesensemencements

à partir du foie, de la rate et de la moelle osseuse restèrent stériles. Peut-être le sujet ne s'était-il pas trouvé suffisamment infecté. Le sang du cœur donna une culture de coli-bacilles, sans doute due à une faute technique.

Les excréments des sujets 43-85, 43-86, 43-87 et 43-88 mélangés et broyés grossièrement au mortier avec du sérum physiologique furent filtrés sur une fine couche de coton.

Le filtrat inoculé en injection sous-cutanée à deux cobayes les tua, l'un en 30 heures, l'autre en 46 heures. Les animaux moururent de septicémie. Les ensemencements n'ont pas permis de déceler dans la flore microbienne ainsi obtenue le bacille de Vignal et Melassez.

De ces divers essais, il semble se dégager deux faits principaux :

1° Les sujets vaccinés résistent plus longtemps que les témoins à l'infection par la voie buccale ou par la voie sous-cutanée.

2° Les sujets vaccinés présentent seulement des lésions intestinales. Il semble donc que le vaccin permette au foie et à la rate, d'ordinaire plus atteints dans les cas d'infection naturelle ou expérimentale de sujets neufs, de mieux résister.

Le vaccin bilié semble donc pouvoir donner quelques résultats positifs. Mais il n'est pas encore au point et il lui faut sans doute quelques années supplémentaires de culture en milieu bilié et un dosage plus exact pour lui donner une valeur immunisante certaine et permettre de l'appliquer dans la pratique.

CONCLUSIONS

1° La pseudo-tuberculose sévit sur un grand nombre d'espèces domestiques ou sauvages. Le gibier et, en particulier le lièvre, a été sujet à des épizooties dans ces dernières années.

2° La maladie est très contagieuse et évolue rapidement vers la mort.

3° Les lésions ne sont pas caractéristiques, le diagnostic est posé après examen bactériologique et biologique.

4° L'infection naturelle se fait par la voie buccale.

5° Dans la pathologie du gibier, on ne peut envisager qu'un traitement prophylactique : les lièvres de repeuplement seront achetés dans des pays indemnes autant que possible et ne seront lâchés dans les chasses qu'avec la certitude de leur santé.

6° Le vaccin bilié de Lesbouyries semble devoir donner des résultats encourageants, au point de vue de l'immunisation, mais la technique n'est pas encore au point et le vaccin n'est sans doute pas assez atténué puisqu'il provoque des réactions au point d'inoculation.

Vu : le Doyen de la Faculté,
G. ROUSSY

Vu : le Président de thèse,
Léon BERNARD.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,
S. CHARLETY.

BIBLIOGRAPHIE

1. — MALASSEZ et VIGNAL. — *Archives de Physiologie normale et de Pathologie*, 1883-1884.
2. — PFEIFFER. — *Über pseudo-tuberculose bei Nage-tieren*, Leipzig 1889.
3. — STEPHAN et LERCHE. — *Deutsch. tiëraëztl. Wochench*, 1926, n° 22.
4. — ZLAGOTOROFF et MOGUILEW-SKAJA. — *Annales de l'Institut Pasteur*, 1928.
5. — GATE et BILA. — *Société de Biologie*, 1928.
6. — NICOLLE. — *Archives de l'Institut Pasteur de Tunis*, décembre 1928.
7. — MANUEL R. SANTRE Riestra. — *Pseudo-tuberculose du cobaye*.
8. — LESBOUYRIES. — *Cours de Pathologie aviaire*, 1931-1932.
9. — TRUCHE BAUCHE Cöcu. — *Bulletin de l'Académie Vétérinaire*, mai 1931. *Recueil de Médecine Vétérinaire*, mai 1929.

10. — BÀSSET. — *Bulletin de la Soc. Centr. de Méd. Vét.*, 1907.
11. — DOR. — C. R. à la Soc. de Biologie, 1888.
12. — KURANCHI et NAGATA. — *Journal Orient Méd.* Juillet 1930.
13. — LEBLOIS. — *Rec. Méd. Vét.*, 1920.
14. — LIGNIÈRES. — *Bull. de la Soc. Centr. de Méd. Vét.* 1898.
15. — MC CONKEY. — *Journal of Higien.*, 1908.
16. — NOCARD et LECLAINCHE. — Les maladies microbiennes des animaux. Vol. II.
17. — TRUCHE et BAUCHE. — *Bull. de l'Acad. Vét. de France*, 1930.
18. — CH. VAN GOIDSENHOVEN et G. BERTRAND. — *Annales de Méd. Vét.*, 1932.
19. — RAVAGLIA. — *La Nuova Veterinaria*, août 1932.
20. — SABIN. — Thèse Alfort, 1933.
21. — IOURKEWITCH. — Sur la question de la pathologie et bactériologie du Bac. pseudotuberculosis rodentium, Saint-Petersbourg, 1911.
22. — OLT et STRUSE. — *Die Wildkrankheiten und ihre Bekaämpfung*, 1914.
23. — DE BLASI. — *Ann. d'Ig. Sper.*, 1908.

TABLE DES MATIERES

Introduction	5
Historique	7
Rappel bactériologique	11
Symptômes	17
Lésions	19
Anatomie pathologique	23
Etiologie et Pathogénie.....	25
Diagnostic	29
Traitement	31
Vaccination	33
Essais de vaccination par une souche cultivée en bouillon bilie	35
Conclusion	41
Bibliographie	43

Imp. spéciale de la Librairie L. RODSTEIN. — Paris
